

Title	分子標的治療の副作用対策: Everolimus
Author(s)	三神, 一哉; 本郷, 文弥; 三木, 恒治
Citation	泌尿器科紀要 (2012), 58(11): 647-650
Issue Date	2012-11
URL	http://hdl.handle.net/2433/166341
Right	許諾条件により本文は2013-12-01に公開
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

分子標的治療の副作用対策 : Everolimus

三神 一哉*, 本郷 文弥, 三木 恒治
京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学

MANAGEMENT OF SIDE EFFECTS OF EVEROLIMUS TREATMENT
FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

Kazuya MIKAMI, Fumiya HONGO and Tsuneharu MIKI

The Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

Treatment with everolimus is known to prolong progression-free survival in patients with renal cell carcinoma resistant against tyrosine-kinase inhibitor therapy. The side effects must be known for more effective use of this drug. Information of side effects was collected from a randomized controlled study, the early post-marketing phase vigilance and from our own experience. Interstitial lung disease (ILD) was a potentially severe side effect. Incidence of ILD was relatively large compared with that of other target therapy agents. Infections, thrombocytopenia, stomatitis and others were experienced as other side effects. However, there were few uncontrollable side effects. Management of side effects of everolimus can be improved by obtaining sufficient knowledge.

(Hinyokika Kiyo 58 : 647-650, 2012)

Key words : Metastatic RCC, Everolimus, Side effects, ILD

緒

言

対象と方法

転移性腎癌に対しては長く免疫療法以外に有効な薬物療法がなかったが、分子標的治療薬であるチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) の登場以降その治療は大きく様変わりした。エベロリムスは mTOR 阻害薬で TKI とは異なる機序を持ち、randomized controlled trial である RECORD-1 試験において TKI 抵抗性の腎癌に対して2.1カ月の無増悪生存期間の延長が確認されている¹⁾。また一方で、免疫抑制剤としての作用が知られており、本邦では心臓同種移植で適応が承認されている。TKI 抵抗性腎癌に対して無増悪生存期間の延長が認められた薬剤であるが、有効な期間には限りがあることから、より効果的に使用するためには副作用のマネジメントを適切に行い、服薬コンプライアンスを高く保つ必要がある。

エベロリムスの代表的な副作用としては、間質性肺疾患、感染症、血小板減少、口内炎、高血糖 (糖尿病)・高脂血症などがあげられる。副作用の検討に際して、3つの資料を用いた。その1つは RECORD-1 試験である。第2にエベロリムスは市販後全例調査が義務付けられており、その副作用について市販後調査の副作用集計 (2010年3月8日~10月15日) (以下、市販後調査)²⁾ がまとめられている。第3は当院および関連施設での経験である。これらをもとにエベロリムスの副作用とその対応について検討した。

RECORD-1 試験 (274例)・市販後調査 (346例)・自験例の成績および副作用をもとにエベロリムスの副作用対策を検討した。RECORD-1 試験は既報の結果から、市販後調査は web 上に副作用収集状況 (2012年4月11日現在 腎細胞癌) としてまとめられており、web 上の副作用収集状況は随時更新されているが、母数の比較的是っきりした2010年10月15日までに385施設から副作用の収集がなされた346例を対象とした報告を参考とした。自験例は2010年5月~2011年7月に経験した16例で、男性12例 (75%)、女性4例 (25%)、年齢は21~81歳に分布 (中央値 : 62歳) していた。前治療としては、ソラフェニブのみが4例、スニチニブのみが6例、両者ともが6例であった。

結

果

自験例の治療効果と治療期間をあげる (Table 1)。近接治療効果 (best response) としては、CR・PR は認めないものの、SD が69%を占めていた。投与期間は2カ月から14カ月 (中央値 : 4カ月) であった。開始時の投与量は、13例 (81%) が標準投与量の 10 mg/日で開始されており、残りは 5 mg に減量して開始されていた。最終投与量は、10 mg/日が7例、5 mg/日が7例、5 mg/2~3日が2例であった。減量の理由としては、血小板減少が5例、口内炎および間質性肺炎が1例ずつであった。投与の終了ないし中止の理由は、病気の進行が7例、間質性肺炎・全身倦怠

* 現 : 京都第一赤十字病院泌尿器科

Table 1. Results obtained in our institute

期間	2010年5月-2011年7月				
症例数	16例 男性 12例 (75%), 女性 4例 (25%)				
年齢	21-80歳 (中央値: 62歳)				
近接治療効果	CR	PR	SD	PD	奏功率
	0 (0%)	0 (0%)	11 (69%)	5 (31%)	0%
投与期間	2-14カ月 (中央値: 4カ月)				
開始時投与量	10 mg 13例, 5 mg 3例				
最終投与量	10 mg 7例, 5 mg 7例, 5 mg/2-3日 2例				
減量理由	血小板減少 (5), 口内炎 (1), 間質性肺疾患 (1)				
中止理由	PD (7), 間質性肺疾患 (1), 全身倦怠感 (1), 口内炎 (1), 癌死 (1)				

Table 2. Adverse event of everolimus

Event	RECORD-1 (274例)		市販後調査 (346例)		自験例 (16)	
	全件	G3 以上	全件	G3 以上	全件	G3 以上
間質性肺疾患	12%	3 %	11%	3 %	31%	0 %
感染症	10%	2 %	5 %	3 %	1 %	1 %
血小板減少	20%	1 %	16%	6 %	50%	0 %
口内炎	36%	3 %	21%	3 %	56%	0 %
高脂血症	18%	3 %	1 %	0 %	6 %	0 %
高血糖 (糖尿病)	8 %	4 %	4 %	1 %	13%	0 %

Comparison of the randomized controlled (RECORD-1) study, early post-marketing phase vigilance and our experience.

感・口内炎・癌死が1例ずつで、2011年11月現在5例が継続中である。

間質性肺疾患

間質性肺疾患は、RECORD-1、市販後調査では11~12%に認められ、grade 3以上は3%であった。自験例では31%と頻度は高かったが、重篤例は認めなかった (Table 2)。市販後調査によると、発症数は14日目までは比較的少ないが、以後の3カ月間の1カ月ごとの発症数は同じ程度である。RECORD-1では初発症状は咳嗽・発熱・呼吸困難が代表的とされており、市販後調査でもこれらの症状が初発症状としては多くを占めていた。自験例では、71歳、男性の転移性腎癌 (Clear cell ca., G2, pT3bN0M1 (肺・縦隔リンパ節・肝)) 患者で、ソラフェニブ・スニチニブ後にエベロリムスを10 mgで開始したところ、約1カ月経過時に咳嗽が出現し、CT上右肺にスリガラス様陰影が認められた (Fig. 1)。間質性肺炎 (G2) の診断のもとエベロリムスを休薬しプレドニゾン 30 mgにて治療を開始した。約2週間後からエベロリムスを5 mgで再開可能であった。他の有害事象として、血小板減少 (G2)、鼻出血 (G2)、皮膚障害 (G2) を認めた。

感染症

感染症は自験例では1例 (6.3%) のみで、右後腹

膜膿瘍と誤嚥性肺炎を合併した。RECORD-1では感染症は9.5% (重篤例1.9%) に認められた。主な感染症としては、肺炎が2.6%に、鼻咽頭炎・口腔ヘルペスがおのおの1.5%に、毛包炎・肺感染・爪囲炎・尿路感染がおのおの1.1%に認められている。また、市販後調査では、感染症は5.1% (重篤例2.9%) に認められ、肺炎・带状疱疹・ニューモシスティスジロヴェシ肺炎などが報告されている。De novo B型肝炎での死亡例も報告されており、注意が必要である。

血小板減少

RECORD-1において、血小板減少は20%に認められたが、grade 3以上は1%のみであった。市販後調査では、血小板減少は16%に認められ、grade 3以上が6%存在した。当科では50%に認められたが、grade 3以上の症例は認めなかった。市販後調査では、血小板減少は発現日の判明している90例中75例 (83.3%) で28日以内に集中していた。

口内炎

口内炎は比較的頻度の高い有害事象であり、RECORD-1で36%、市販後調査で21%と報告されている。自験例では56%に認められ、1例がgrade 2となり、治療の中断を余儀なくされた (Table 1)。

高血糖・高脂血症

高血糖 (糖尿病) は、RECORD-1で8%、市販後

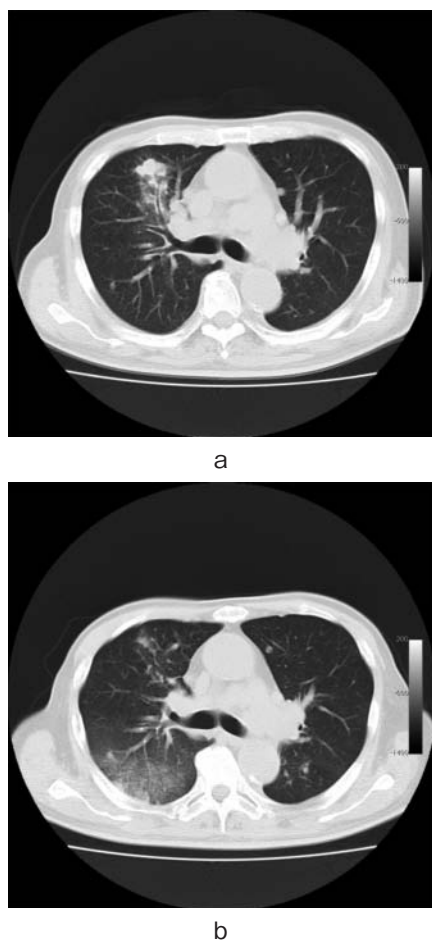


Fig. 1. CT findings of the patient with interstitial lung disease (ILD) due to everolimus. a: Lung metastasis before everolimus was visualized without any findings of interstitial lung disease. b: ILD after everolimus treatment.

調査で4%, 自験例で13%に認められた。また、高脂血症が、RECORD-1で18%, 市販後調査で1%, 自験例で6%に認められた。自験例では、いずれもgrade 3以上は認めなかった。

考 察

エベロリムスは肝代謝の薬剤であり、CYP3A4 阻害薬との併用を避けることが推奨されている。また、経口剤であるが高脂肪食や低脂肪食でC_{max}・AUC低下の報告があるため、空腹時の内服を指導する必要がある。

間質性肺炎は多くの分子標的治療薬で生じる有害事象であり、一般的には生命に関わる可能性がある。エベロリムスでは市販後調査推定症例数700例中77例(1.1%)に出現するが、発症者の死亡率は6.5%であり、エルロチニブやセツキシマブなどに比較すると死亡率は低い。しかし、腎癌の他の治療薬であるソラフェニブやスニチニブにおいて間質性肺疾患を経験することはきわめて稀であることから、TKIとは異なる

る最も注意すべき有害事象といえる。

現疾患の増悪や肺感染症などの鑑別が必要であり、高解像度のCTによる画像診断が推奨される。KL-6は血液検査で、間質性肺炎の診断に有用である。感度93.9%, 特異度96.3%といずれも高く、活動性の評価にも有用とされている³⁾。ほかにもSP-Dなどのマーカーがある。感染症の鑑別には、 β -D グルカン・サイトメガロウイルス抗原・喀痰培養・気管支鏡検査など総合的な診断が有効である。

咳嗽・発熱・呼吸困難は三大症状ともいえるので、こうした症状があれば間質性肺炎を疑うべきである。しかし症状が乏しく、治療効果判定の画像で診断される症例もある。そうした症例に対しては臨床症状を注意深く観察し、臨床症状があれば有症状の際と同様の検査を行う。発症予測因子ははっきりしていないが、RECORD-1試験で投与前の胸部画像所見に異常を認めた症例でgrade 3以上の間質性肺疾患の発症率が高かったとされており¹⁾、特に間質性陰影を認める症例に対しては慎重投与の勧告がある。

治療はステロイドが有効とされている。ステロイドに対する反応性もよく、致死的となることが少ないこともあり、無症候性であるgrade 1ではエベロリムスの同一用量での投与継続が可能である。この点は他の薬剤性間質性肺疾患と扱いの異なる点であり、注意を要する。Grade 2, 3でも休薬・治療後に減量・再投与を可能とされている。重篤化すれば不幸な転帰をたどる有害事象であることから、呼吸器内科医と十分に連携を取って治療にあたることが望ましい。

有害事象としての感染症が、すべてエベロリムスが原因となっているのかは不明である。しかし薬理学的には免疫抑制作用がある薬剤であり、感染症の有害事象は念頭に置いておく必要がある。エベロリムスの市販後調査における感染症は5.1%（重篤例2.9%）であり、スニチニブの感染症2.4%（重篤例は0.8%）と比較すると、エベロリムスで感染症が目立つようである。肝炎ウイルスや結核などの再活性化の可能性も指摘されており、「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」⁴⁾では、投与前にHBs抗原・HBc抗体・HBs抗体のスクリーニング検査が推奨されており、その結果による治療アルゴリズムが提供されている。

血小板減少は、自験例ではgrade 3以上は認めなかったが、50%と高率に認められた。しかし、RECORD-1や市販後調査の結果では20%前後であり、自験例では大半の症例がスニチニブを前治療としていたことで、血小板減少が惹起されやすい状態であった可能性も考えられる。血小板減少は治療早期に認められるため、採血によるモニタリングを行うべきである。

口内炎は重篤化することこそ稀であるが、QOLを損なう有害事象であり、その頻度も決して少なくないことから注意を要する。自験例では1例がgrade 2の口内炎で治療中止を余儀なくされている。ほとんどが28日以内に発症する²⁾。口腔ケアが重要であり、治療前からのセルフケアが推奨されている。治療は、ステロイド軟膏など一般的な口内炎に準じている。

高血糖や高脂血症の報告があり、自験例でもデータ上該当する症例が存在している。これらの有害事象が直接的に治療経過に影響を与えることは稀であると考えられるが、糖尿病患者などでは悪化につながる可能性があり、注意すべきである。既往歴の把握や治療前のスクリーニングが重要である。

エベロリムスには、ほかにも貧血や腎機能障害など様々な有害事象が報告されている。しかし間質性肺炎や一部の感染症以外に致死的な有害事象は今のところ報告されておらず、十分な知識を持って使用すれば比較的マネジメントしやすい治療薬といえる。

結 語

エベロリムスはTKI抵抗性腎癌に対する治療効果が実証されていることから、今後も日常的に用いられていく薬剤であると考えられる。投与前の患者教育と

適切なモニタリングが大切であり、副作用マネジメントに際して医療者は有害事象とその発症時期、対策について十分に知っている必要がある。

文 献

- 1) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al.: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* **372**: 449-456, 2008
- 2) ノバルティスファーマ株式会社: アフィニートール錠 5 mg 市販直後調査の副作用集計 (市販直後調査期間: 2010年3月8日~10月15日). 2011年4月
- 3) Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, et al.: Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* **165**: 378-381, 2002
- 4) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, ほか: 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策—厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告—, *肝臓* **50**: 38-42, 2009

(Received on June 26, 2012)

(Accepted on August 13, 2012)